Aus dem Fachbereich 3 – Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
Wissenschaftliche Einrichtung 6 – Institut für Pathologie –
Labor für Elektronenstrahl – und Ultrastrukturforschung

DIE FRÜHENTWICKLUNG DES KANINCHENTHYMUS

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
INGO FISCHER
Berlin

1980

Aus dem Fachbereich 3 – Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
Wissenschaftliche Einrichtung 6 – Institut für Pathologie –
Labor für Elektronenstrahl – und Ultrastrukturforschung

DIE FRÜHENTWICKLUNG DES KANINCHENTHYMUS

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
INGO FISCHER
Berlin

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Referent : Professor Dr.med. Rolf HERBST
Korreferent : Professor Dr.med. H.-J.MERKER

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 24. November 1980

Meinen Eltern
Hildegard und Lothar Fischer
sowie meiner Frau Marlon
gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548910_0019

Z. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig **95** (1981) 4, S. 647—666

Die Frühentwicklung des Kaninchenthymus[1]

The Early Development of Rabbits Thymus[1]

Ingo Fischer

Labor für Elektronenstrahl und Ultrastrukturforschung,
Institut für Pathologie im Universitätsklinikum Charlottenburg
der Freien Universtät Berlin, D-1000 Berlin

Eingegangen am 12. Januar 1981

Mit 4 Abbildungen

Summary

Histological and electron microscopical structures of the embryonic respectively fetal thymus of the rabbit were studied from day 10 + 12 till day 22 post conception (p. c.). Essential steps of development are:

1. The paired thymus anlage can be observed at first at day 10 + 12 p.c. as a narrow epithelial, ventrolateral increasing of the third branchial pouch.
2. From day 10 + 12 p.c. the tells are connected with desmosomes and zonulae occludentes.
3. Rough endoplasmic reticulum, mitochondria, free ribosomes, lysosomes, Golgi apparatus and microfilaments are found in the cytoplasm from day 10 + 12 p.c. Vesicular storage (Vesikular speicher) appears at day 12 p.c.
4. Bigger cytoplasmic inclusions were found from day 12 p.c., having their numerical maximum at days 13 and 14, and decreasing again continuously. It is an autophagocytosis of the thymus parenchyma.
5. On the day 15 p.c. both parts of the thymus meet ventrally. A connection to the third branchial pouch doesn't exist any more. On this day first lobuli and septa were formed.
6. The first lymphocytes were identified at day 17 p.c. Between the plasmalemm of the thymus cells and the basal membrane of capillaries doesn't exist any mesenchymal structure. Moreover storing vacuoles (Speichervakuolen) appear at day 18 p.c.
7. Till day 22 p.c. a differentiation into different types of cells couldn't be found neither by lymphocytes nor by reticulo-epithelial cells.

Zusammenfassung

Der histologische und elektronenmikroskopische Aufbau des embryonalen bzw. fetalen Thymusgewebes wurde am Kaninchen von Tag 10 + 12 bis 22 post conceptionem (p.c.) untersucht. Im wesentlichen wurden folgende Befunde erhoben und diskutiert:

1. Die paarige Thymusanlage liegt zum ersten Mal als schmale epitheliale, ventrolaterale Verdickung des Entoderms der 3. Schlundtasche am Tag 10 + 12 p.c. vor.

[1] Unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. R. Herbst.

2. Der Zellverband wird ab Tag 10 + 12 p.c. durch Desmosomen sowie Zonulae occludentes zusammengehalten.

3. Rauhes endoplasmatisches Retikulum, Mitochondrien, freie Ribosomen, Lysosomen, Golgi-Apparat sowie Mikrofilamente sind bereits ab Tag 10 + 12 p.c. fester Bestandteil des Zytoplasmas, Vesikularspeicher ab Tag 12 p. c.

4. Ab Tag 12 p. c. fielen größere zytoplasmatische Einschlüsse auf, die ihr numerisches Maximum an den Tagen 13 und 14 p. c. hatten und danach wieder kontinuierlich abnahmen. Es handelt sich hierbei um eine Autophagozytose des Thymusparenchyms.

5. Am 15. Gestationstag treffen beide Thymusanteile ventral aufeinander. Eine Verbindung zur 3. Schlundtasche besteht nicht mehr. An diesem Tag werden ebenfalls erste Läppchen und Septen gebildet.

6. Die ersten Lymphozyten wurden am Tag 17 p. c. identifiziert. Gefäße im Thymusparenchym traten am Tag 18 p. c. auf. Zwischen Plasmalemm der Thymuszellen und Basalmembran der Kapillaren liegen keine Mesenchymanteile. Vom 18. Gestationstag an erscheinen außerdem Speichervakuolen.

7. Eine Differenzierung in verschiedene Zelltypen konnte bis zum 22. Gestationstag weder bei Lymphozyten noch bei Retikuloepithelialzellen gefunden werden.

Einleitung

Minot und Taylor (1905) legen das erstmalige Auftreten der Thymusanlage beim Kaninchen mit dem Tag 10 + 12 p. c. fest. Hartmann (1915) beschreibt die embryonale Entstehung und fetale Weiterentwicklung des Thymus beim Kaninchen. Norris (1938) unterteilt die Thymusentwicklung beim menschlichen Embryo bzw. Feten in sechs Zwischenschritte. Weller (1942) vergleicht Entstehung und Histologie von Schilddrüse, Nebenschilddrüse und Thymus beim Menschen. Weakley et al. (1964) fanden die erste Thymusanlage beim Goldhamster am Tag 9 + 12 post conceptionem und verfolgten licht- und elektronenmikroskopisch deren Weiterentwicklung. Groscurth und Kistler (1975) untersuchten das Thymusparenchym 12- und 13tägiger Embryonen der „nude"-Maus und unterschieden dabei zwei verschiedene Formen von Epithelzellen. Röpke et al. (1977) beschrieben die Verteilung und Morphologie von DNA-produzierenden Zellen des menschlichen Thymus mir Hilfe von ^{3}H-Thymidin.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Entstehung und embryonalen sowie fetalen Entwicklung des Thymus beim Kaninchen von Tag 10 + 12 bis 22 p. c. Dafür wurden sowohl licht- als auch elektronenmikroskopische Untersuchungsmethoden herangezogen.

Material und Methoden

Embryonen und Feten vom Tag 10 + 12 bis 22 post conceptionem (p. c.) wurden in Abständen von 12 bzw.24 Stunden schwangeren weißen Neuseeländer Kaninchen entnommen. Die Tötung der Muttertiere erfolgte durch Genickschlag. Die Embryonen (Tag 10 + 12 bis 15 p. c.) bzw. fetalen Thymen (Tag 16 bis 22 p.c.) sind für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen supravital in einer Mischung von 40% einer 7,5%igen Paraformaldehydlösung fixiert, anschließend mit 2%iger gepuffter Osmiumtetroxydlösung postfixiert, in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydratisiert und in Araldit eingebettet worden.

Von Tag 10 + 12 bis 15 p. c. wurden die Embryonen in toto flach und orientiert eingebettet. Stufenschnitte ermöglichten die Lokalisation der 3. Schlundtasche sowie das Anspitzen an der ent-

sprechenden Stelle des Thymusgewebes. Vom 16. bis 22 Tag p. c. konnte das Organ sicher präpariert werden Semidünnschnitte wurden mit einem OMD Mikrotom angefertigt und mit 1%iger Toluidinblaulösung in 2,5%igem Natriumcarbonat gefärbt.

Die mit dem Ultramikrotom OM U3 hergestellten Schnitte sind mit 5%iger alkoholischer Uranylacetatlösung und mit Bleicitrat nach Reynolds kontrastiert worden. Die Aufnahmen wurden mit dem Transmissionselektronenmikroskop Elmiskop I angefertigt.

Befunde

Tag 10 + 12 und 11 p.c.

Die Thymusanlage bildet am Gestationstag 10 – 12 eine schmale ventrolaterale Verdickung des Epithels der 3. Schlundtasche (Abb. 1a), in deren Nähe deutlich die jugulären Lymphsäcke zu erkennen sind. Das mehrschichtige Epithel der Anlage ist aufgelockert und läßt sich vom entodermalen Epithelgewebe des Urdarms abgrenzen: die Zellkerne sind langgestreckter und stärker anfärbbar. Besonders kontrastreich sind die Nukleoli.

Zwölf Stunden später schiebt sich die Thymusanlage bereits als breite Vorsprossung in das umliegende Mesenchym (Abb. 1b). Der Mitosereichtum des Thymusgewebes entspricht der starken Wachstumsrate.

Im elektronenmikroskopischen Bild ist das Thymusparenchym deutlich vom umgebenden Mesenchym durch eine Basalmembran abgegrenzt. Die Luminalseite wird durch Zytopodien ausgekleidet und ist mit einer dünnen Glykokalix überzogen. Der Zellverband weist einen sehr lockeren Aufbau auf. Die noch recht plumpen Zellausläufer sind untereinander durch Desmosomen sowie Zonulae occludentes verbunden.

Die sich kaum unterscheidenden Zellkerne weisen ein aufgelockertes Chromatin mit randständigen Kondensationen auf (Abb. 1c). Das rauhe endoplasmatische Retikulum ist zu Beginn relativ plump und erweitert. Freie Ribosomen liegen in großer Anzahl vor, wobei die Polyribosomenform bevorzugt auftritt.

Tag 12 p. c.

Der Thymus zeigt eine Wachstumstendenz in ventrokaudaler Richtung (Abb. 1d). Die Lichtung der Schlundtasche bleibt noch als schmales, eingeengtes Lumen erhalten. In Epithelnähe liegt ein Saum von dichter gelagerten Fibroblasten. Im Anschluß an diese Zone können Kapillaren mit unterschiedlichem Durchmesser beobachtet werden.

Einige Besonderheiten gegenüber dem angrenzenden Entoderm fallen auf. Der Zellverband zeichnet sich weiterhin durch Mitosereichtum aus. Die einzelnen epithelialen Zellen sind durch ihre Zellausläufer, die überwiegend noch recht kurz sind, untereinander verbunden. Markant sind bereits lichtmikroskopisch ab dem 12. Gestationstag erkennbare intrazytoplasmatische, stark anfärbbare Einschlüsse, die im Elektronenmikroskop als untergegangene, phagozytierte Zellen oder Zell-

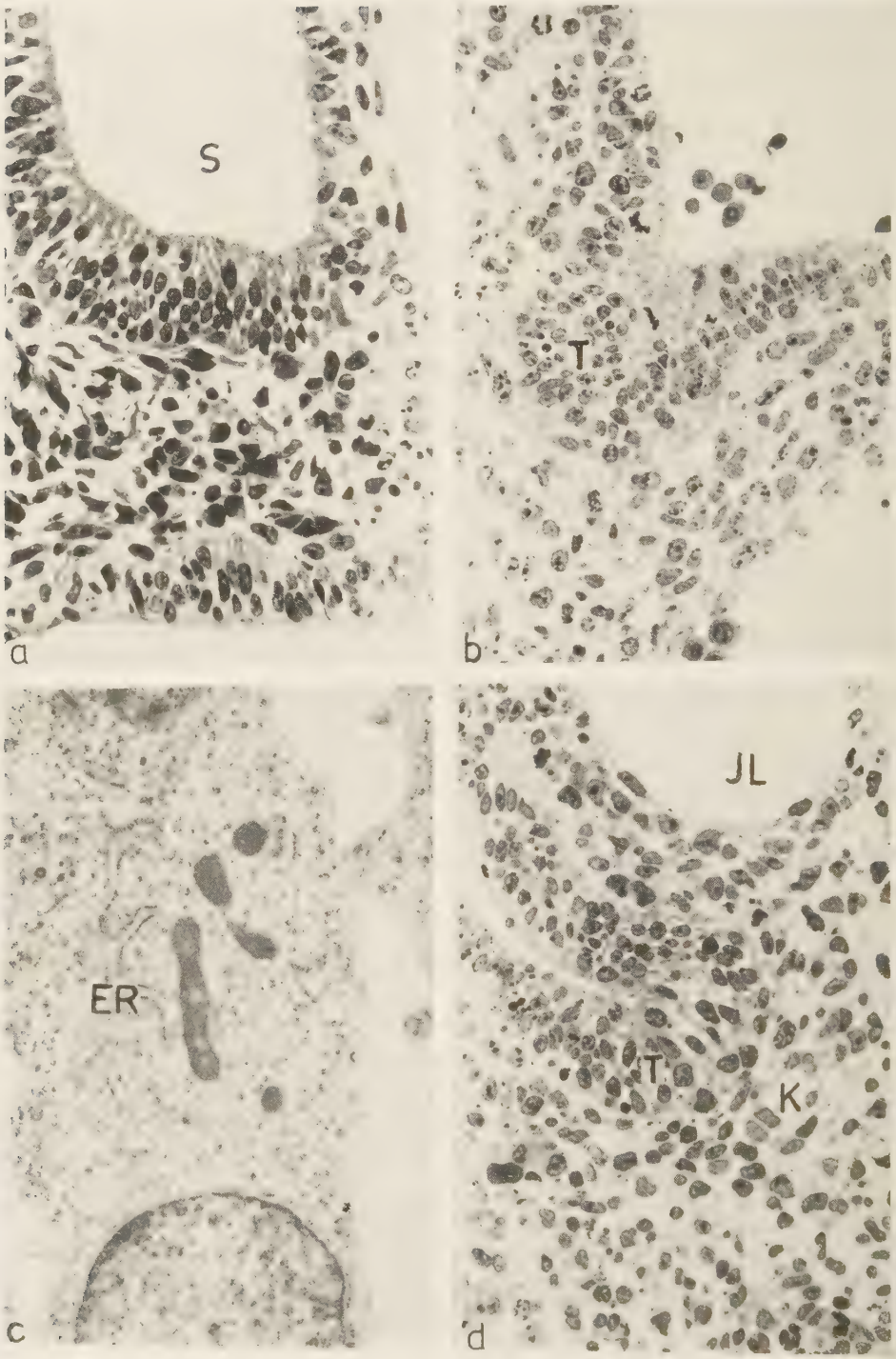

Abb. 1

fragmente nachgewiesen werden können. Da die Einschlüsse jedoch am zahlreichsten an den Tagen 13 und 14 p. c. auftreten, werden sie in diesem Abschnitt genauer beschrieben.

Neben gut entwickelten Zellorganellen wie Mitochondrien, rauhem endoplasmatischem Retikulum, Lysosomen, Golgi-Apparat, freien Ribosomen sowie Tonofilamenten und Glykogen tritt hier ein neuer zytoplasmatischer Bestandteil von etwa 0,4 μm Durchmesser auf (Abb. 2a). Er ist von einer Unitmembran umgeben und enthält mehrere Vesikel, die in der Größe leicht differieren und ihrerseits von einer Unitmembran umgeben sind. Um diese Organellen liegen kleine Vesikel satellitenförmig angeordnet. Prinzipiell können bei gleichem Strukturaufbau zwei verschiedene Typen unterschieden werden. Der Typ I ist weniger elektronendicht und substanzärmer (Abb. 2a) als der Typ II (Abb. 2b), was auch für deren Vesikel gilt. Aufgrund ihrer strukturellen Eigenschaft werden diese Körperchen von mir als Vesikularspeicher bezeichnet.

Tag 13 und 14 p. c.

Das Thymusgewebe ist weiter ventrokaudalwärts gewachsen. Am 14. Gestationstag besteht noch eine schmale Verbindung zur 3. Schlundtasche.

Der Epithelverband hat sich gegenüber den Vortagen verdichtet, im Zentrum ist das Lumen noch vorhanden. In der mittelbaren Umgebung des Thymus nimmt der Gefäßreichtum zu. Kapillaren treten mit dem 14. Gestationstag dichter an die Basalmembran heran.

Die Gesamtzahl der zytoplasmatischen Einschlüsse, die ganz vereinzelt bereits am 12. Gestationstag auftraten, hat an diesen beiden Gestationstagen ihren Höhepunkt erreicht. Auffallend ist die gleichmäßige Verteilung im gesamten Thymusgewebe. Bei den Einschlüssen handelt es sich um phagozytierte Zellen mit einem Durchmesser von 1,5···3,8 μm. Sie liegen innerhalb der Phagozyten in unterschiedlichen Formen vor. Zu Beginn lassen sich noch einzelne Zellbestandteile unterscheiden (Abb. 2c). Deutlich zu erkennen ist die umgebende Doppelmembran. Der Nukleus der phagozytierten Zelle erscheint als ein homogenes Gebilde, oft mit einem hellen Randsaum. Vor allem das endoplasmatische Retikulum, aber auch Mitochondrien und Lysosomen, sind stark gequollen. Das Zytoplasma ist insgesamt elektronendichter als das des Phagozyten. Mit fortschreitendem Abbau

---

Abb. 1. a) Thymusanlage (T) eines Kaninchenembryo Tag 10 + 12 p. c.: schmale ventrolaterale Verdickung des Epithels der 3. Schlundtasche (S). Semidünnschnitt, Färbung: Toluidinblau, Vergr.: 1:825. b) Kaninchenembryo Tag 11 p.c.: die Thymusanlage (T) schiebt sich als Vorsprossung in das umliegende Mesenchym. Semidünnschnitt, Färbung: Toluidinblau. Vergr.: 1:340. c) Thymus eines Kaninchenembryo Tag 10 + 12 p.c.: Parenchymzelle mit Chromatinkondensation an der Randzone des Nukleus. Erweitertes rauhes endoplasmisches Retikulum (ER). Vergr. 1:12000 d) Thymus eines Kaninchenembryo Tag 12 p.c.: Wachstumstendenz des Thymus (T) in ventrokaudaler Richtung. Kapillare (K), jugulärer Lymphsacculus (JL). Semidünnschnitt Färbung: Toluidinblau. Vergr.: 1:340

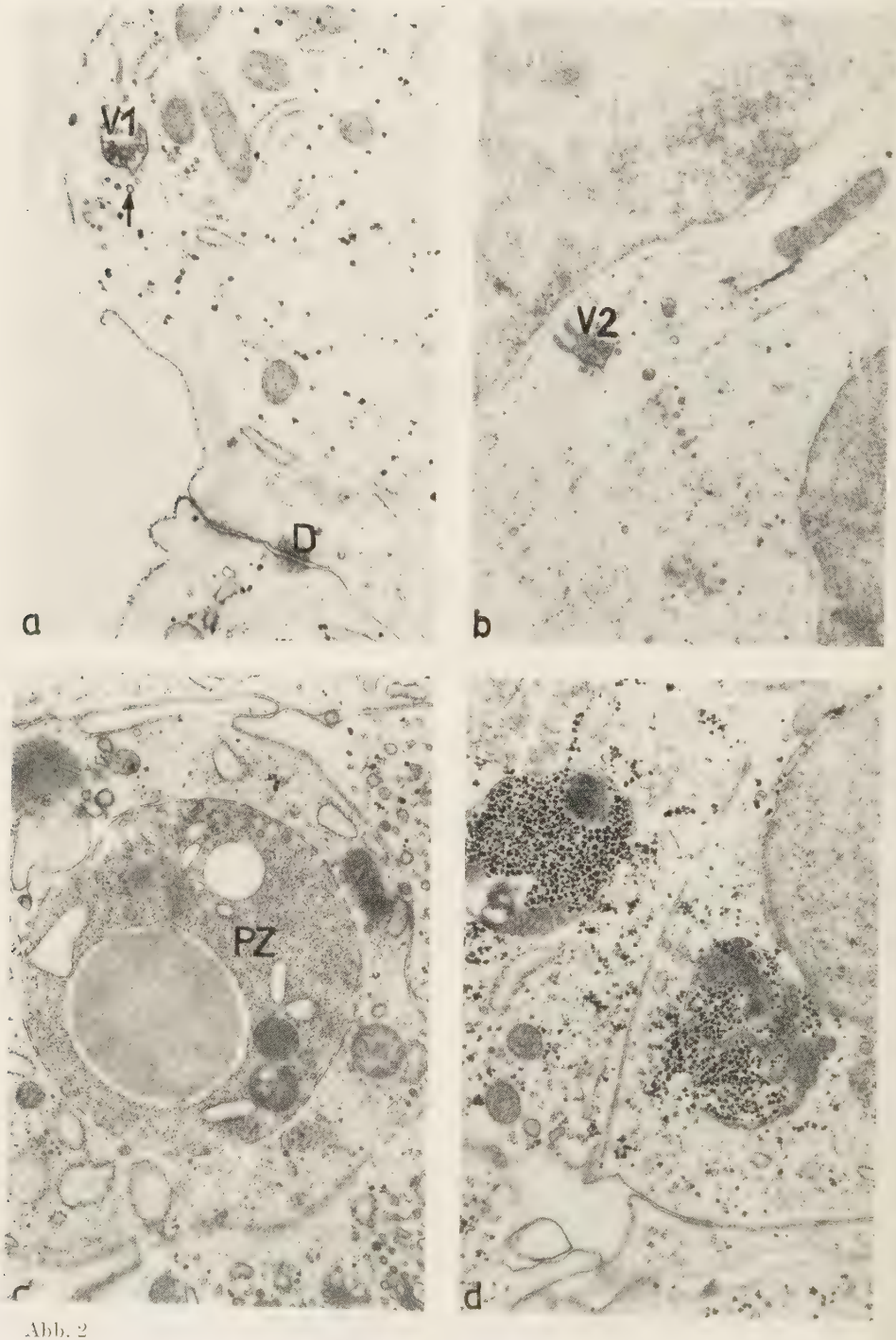

Abb. 2

nimmt der Durchmesser ab. Die Einschlußkörper degenerieren und verlieren ihre ehemals umgebende Doppelmembran: ihr Inhalt verdichtet sich und fällt teilweise flockig aus. In ihrem weiteren Abbau erreichen sie etwa ein Drittel ihrer ursprünglichen Größe (Abb. 2d). In diesem Stadium weist der Einschlußkörper neben amorphen Zellresten eine starke Glykogenansammlung auf.

Tag 15 und 16 p. c.

Eine Verbindung zur 3. Schlundtasche besteht am Tag 15 p. c. nicht mehr (Abb. 3a). Die ursprünglich paarigen Anteile des Thymus treffen ventral aufeinander. Die erreichte Größe ermöglicht eine Präparation des Organs unter der Stereolupe. Jedoch wurden zusätzlich Embryonen in Stufen semidünn geschnitten um eindeutig sicherzustellen, daß das herauspräparierte Material dem Thymusgewebe entspricht. Die histologische Struktur weist eine erste Läppchen- und Septenbildung auf. Die peripheren Bereiche eines Läppchens sind relativ dicht strukturiert, die zentralen Anteile dagegen sehr aufgelockert. Das umgebende Mesenchym weist dicht gelagerte Fibroblasten auf (Abb. 3b). Die an das Thymusgewebe angrenzenden Kapillaren sind zahlreicher geworden.

Die Thymusepithelzellen sind weiter differenziert (Abb. 3c). Die schmalen Ergastoplasmaschläuche sowie die Mitochondrien haben an Zahl zugenommen. Der Golgi-Komplex kann in jeder Zelle nachgewiesen werden. Die am Tag 12 p. c. noch relativ kurzen und gedrungenen zytoplasmatischen Fortsätze sind am 15. und 16. Gestationstag bereits länger und beginnen sich fingerförmig zwischen die Zellen vorzuschieben, so daß der retikulär-epitheliale Charakter des Gewebes immer deutlicher wird.

Tag 17 p. c.

Innerhalb des Thymusgewebes treten vereinzelt die ersten Lymphozyten auf. Sie lassen sich vom umgebenden Epithelgewebe durch stärkeren Kontrast ihrer Zellkerne und ihren schmaleren Zytoplasmasaum sicher abgrenzen. Die Lymphozyten liegen im peripheren Anteil der Läppchen, in unmittelbarer Nähe von mesenchymalen Kapillaren. Eine Vaskularisation des Thymusgewebes ist noch nicht erfolgt.

Die Ultrastruktur des Lymphozyten unterscheidet sich deutlich von der der Thymusepithelzellen (Abb. 3d). Das helle Zytoplasma weist keinerlei Ausläufer in das umgebende Thymusparenchym auf, so daß die Zelle ein rundes bis ovales

---

Abb. 2. a) Thymuszelle eines Kaninchenembryo Tag 12 p.c.: Dicht unter der Zellmembran ein Vesikularspeicher vom Typ I (V_1) mit zirkulär angeordneten Vesikeln (→). Desmosom (D). Vergr.: 1:16000. b) Zwischen Kern- und Zellmembran ein Vesikularspeicher vom Typ II (V_2), umgeben von satellitenförmigen Vesikeln. Vergr.: 1:15000. c) Thymus eines Kaninchenembryo Tag 14 p.c.: phagozytierte Zelle (PZ). Das Zytoplasma ist elektronendichter als das des Phagozyten. Vergr.: 1:13000. d) Abbaustufen von Einschlußkörpern mit zunehmender Glykogenansammlung. Vergr.: 1:14000

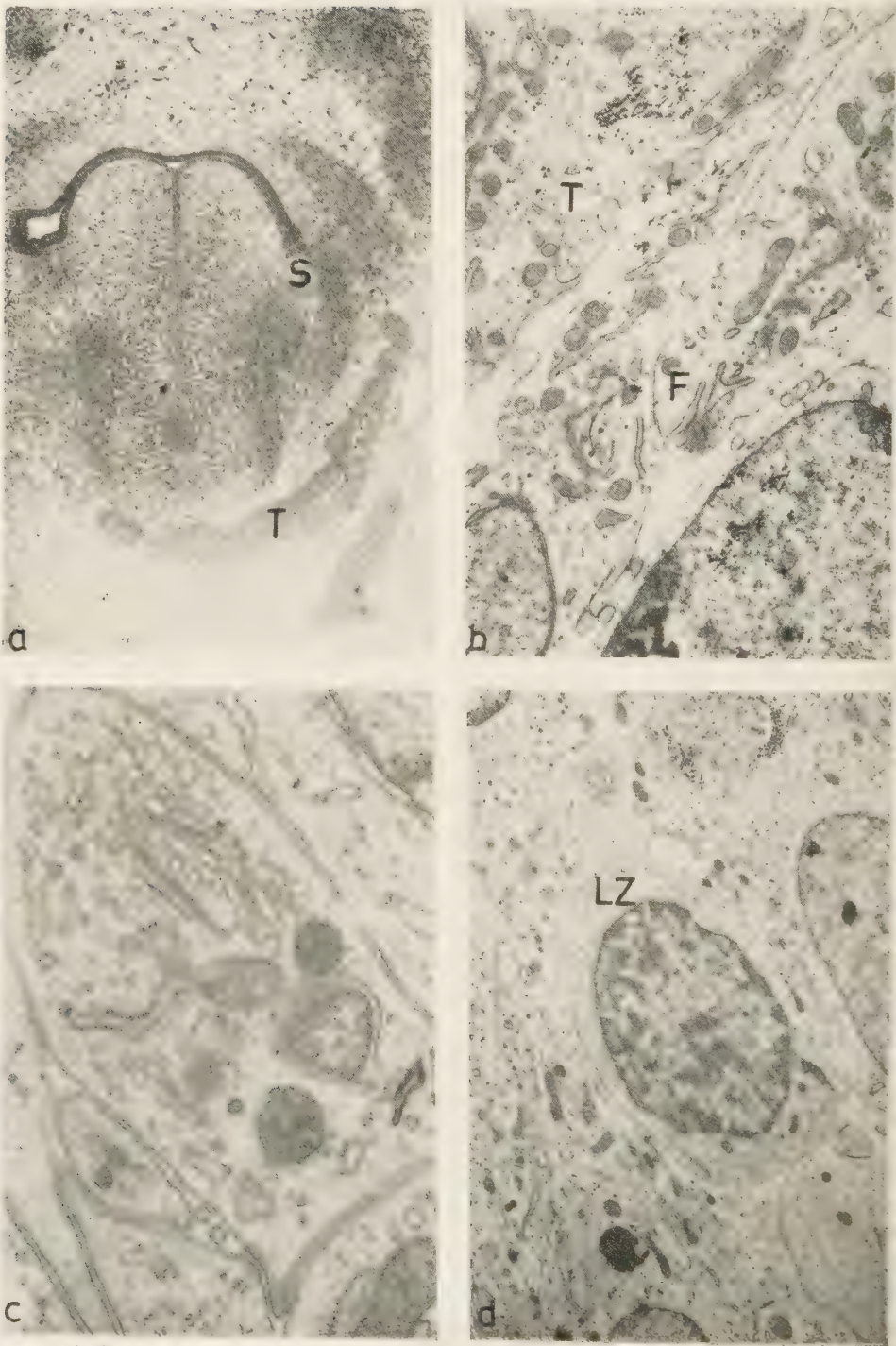

Abb. 3

Aussehen hat. Das Hyaloplasma enthält hauptsächlich freie Ribosomen, Mitochondrien und spärlich rauhes endoplasmatisches Retikulum. Golgi-Apparat und Tonofilamente konnten nicht beobachtet werden. Desmosomale Zellverbindungen oder Zonulae occludentes zu den umgebenden Retikuloepithelialzellen fehlen.

Die Anzahl der oben beschriebenen Einschlußkörperchen hat mit dem 15. Gestationstag stetig abgenommen; sie sind jedoch immer noch stellenweise zu finden.

Tag 18 p. c.

Neben der sich immer mehr verstärkten Septierung können zum ersten Mal ganz vereinzelt Kapillaren innerhalb des Thymusgewebes nachgewiesen werden. Die Endothelschläuche haben eine Basalmembran ausgebildet (Abb. 4a). Die reticuloepithelialen Zellen des Thymusgewebes liegen mit ihrem Plasmalemm der endothelialen Basalmembran unmittelbar an. Mesenchymale Gewebsanteile konnten zwischen den Thymuszellen und den Endothelien nicht beobachtet werden (Abb. 4a, Insert).

Die Anzahl der Lymphozyten hat zugenommen; sie besiedeln jetzt auch mehr und mehr zentrale, deutlich kompakte Gewebsbereiche des Thymusläppchens.

Vom 18. Gestationstag an treten intrazytoplasmatische Zellorganellen von etwa 0,7 µm Durchmesser auf (Abb. 4b). Sie sind von einer Unitmembran umgeben und enthalten teils fein granuliertes Material, teils Vesikel von unterschiedlichstem Durchmesser und verschiedener Gestalt, teils lamellarähnliche Bestandteile. Eine bevorzugte Position innerhalb des Zytoplasmas konnte nicht festgestellt werden. Wegen ihres morphologischen Charakters werden diese Zellorganellen von mir als Speichervakuolen bezeichnet.

Tag 19 und 20 p. c.

Die innerhalb des Thymusparenchyms liegenden Blutgefäße haben auffallend zugenommen. Die Anzahl der Lymphozyten hat sich gleichfalls vergrößert. Sie liegen ohne bevorzugte Lokalisation in den einzelnen Läppchen homogen verteilt. Eine mitotische Zellvermehrung der Lymphozyten konnte nicht nachgewiesen werden. Sie ist auch weiterhin auf die epithelialen Anteile des Thymusgewebes beschränkt.

Der Umfang der Speichervakuolen ist gegenüber Tag 18 p. c. vergrößert. Ihr Durchmesser variiert zwischen 1,2 und 2,5 µm. Da sich ihr Inhalt nicht gleichzeitig vermehrt hat, erscheinen sie heller: z. T. enthalten sie zusätzlich Glykogen.

Abb. 3. a) Kaninchenembryo Tag 15 p.c.: der Thymus (T) hat keine Verbindung zur 3. Schlundtasche (S), die ehemals paarigen Thymusanlagen treffen ventral aufeinander. Semidünnschnitt, Färbung: Toluidinblau. Vergr.: 1:60. b) Eine dichte Schicht von Fibroblasten (F) umgibt den Thymus (T). Vergr.: 1:8400. c) Thymus eines Kaninchenfeten Tag 16 p.c.: differenziertere Thymusepithelzelle mit Mitochondrien, endoplasmatischem Retikulum, freien Ribosomen und Golgi-Apparat. Vergr.: 1:26000. d) Thymus eines Kaninchenfeten Tag 17 p.c.: Lymphozyt (LZ). Vergr.: 1:5100

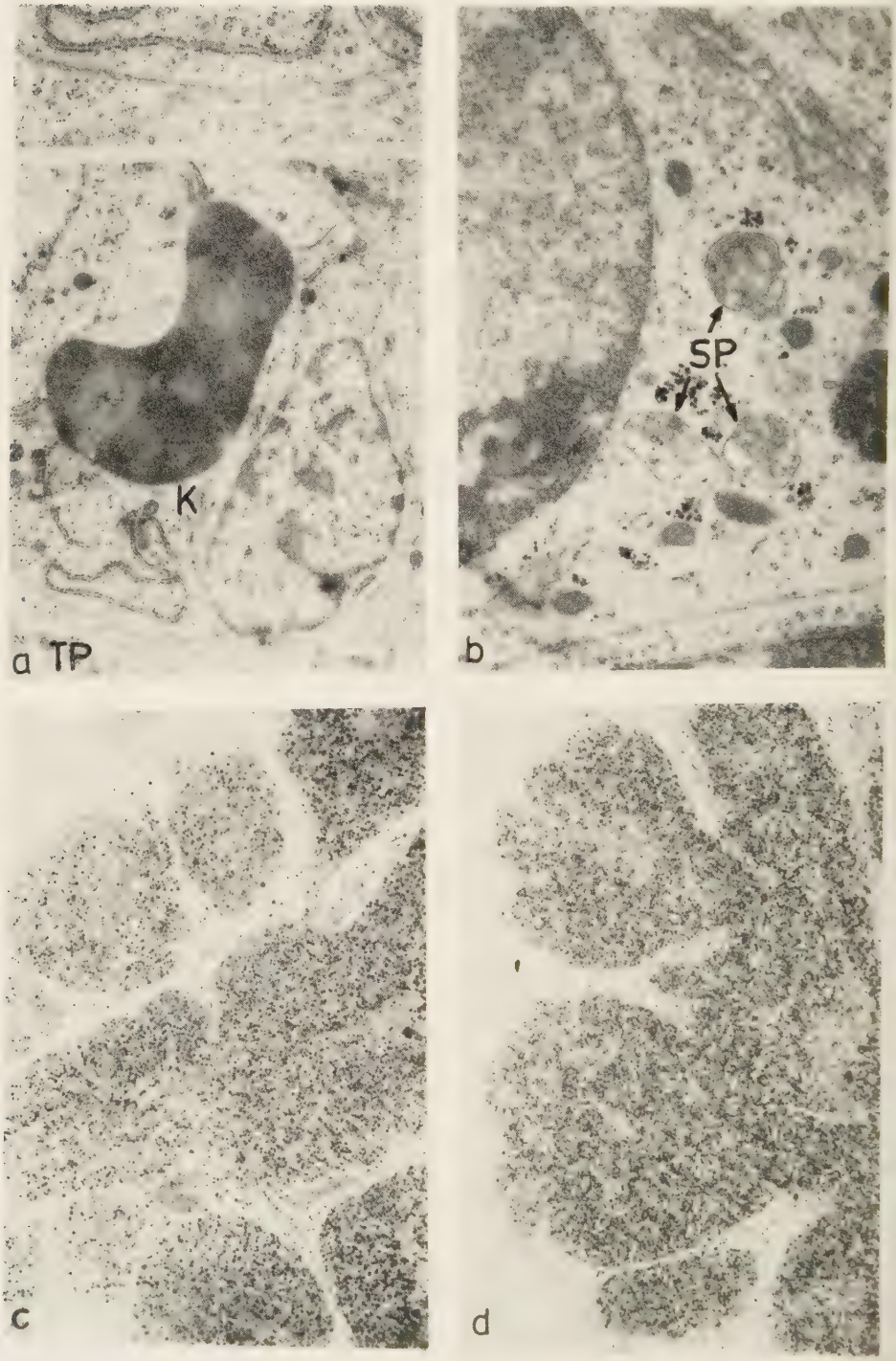

Abb. 4

Die Lymphozyten beginnen mit dem 20. Gestationstag nicht nur vereinzelt sondern auch in Gruppen beieinander zu liegen.

Einschlußkörperchen sind nur noch selten zu finden.

Tag 21 p. c.

Läppchengröße (etwa 0,3 mm) sowie Segmentierung der Läppchen haben beträchtlich zugenommen (Abb. 4c). Die Lymphozyten liegen dicht gepackt und gleichmäßig verteilt. Trotzdem fallen noch einzelne Bezirke auf, die frei von lymphatischen Zellen sind. Eine Unterscheidung von großen und kleinen Lymphozyten ist nicht möglich. Der retikuläre Aufbau des Thymusgewebes ist bereits gut erkennbar. Die sich immer mehr verstärkende Vaskularisation tritt gehäuft in den zentralen Bereichen des Läppchens auf.

Tag 22 p. c.

Die Läppchengröße hat fast um das doppelte gegenüber dem 21. Gestationstag zugenommen (Abb. 4d). Das gesamte Gewebe ist relativ dicht von Lymphozyten durchsetzt. Die Gefäßverteilung ist jetzt gleichmäßig. Der retikuläre Aufbau des Thymus ist deutlich ausgeprägt: zwischen lymphozytären Zellansammlungen liegen verstreut epitheliale Zellen, die untereinander zytoplasmatische Verbindungen aufweisen und somit ein retikuläres Geflecht bilden.

Eine Differenzierung der Zelltypen konnte weder bei den Lymphozyten noch bei den Retikuloepithelialzellen gefunden werden. Mitotische Zellvermehrung war lediglich auf die Retikuloepithelialzellen beschränkt; sie trat bei der Vermehrung der Lymphozytenzahl nie auf. Desmosomale Zellverbindungen oder Zonulae occludentes zwischen Lymphozyten und Retikuloepithelialzellen konnten bis zum 22. Gestationstag ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Während sich der strukturelle Aufbau der Lymphozyten nicht veränderte, konnte ich eine sukzessive Zunahme der Zellorganellen in den Retikuloepithelialzellen bis Tag 22 p. c. feststellen.

Eine Unterscheidung zwischen Mark und Rinde innerhalb eines Läppchens ist bis zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

Abb. 4. a) Thymus eines Kaninchenfeten Tag 18 p.c.: direkt an der Basalmembran einer Kapillare (K) anliegende Thymusparenchymzellen (TP). Vergr.: 1:9600. Insert: Zwischen der Endothelbasalmembran und dem Plasmalemm der Thymuszelle sind keine mesenchymalen Anteile zu erkennen. Vergr.: 1:14400. b) Thymus eines Kaninchenfeten Tag 18 p.c.: Speichervakuolen (SP) mit unterschiedlich strukturellem Inhalt. Vergr.: 1:15000. c) Thymus eines Kaninchenfeten Tag 21 p.c.: Segmentierung, Läppchengröße und lymphatischer Anteil haben stark zugenommen, einzelne Bezirke sind frei von Lymphozyten. Semidünnschnitt, Färbung: Toluidinblau. Vergr.: 1:85. d) Thymus eines Kaninchenfeten Tag 22 p. c.: gegenüber dem Tag 21 p.c. fast gleichmäßige Verteilung der Lymphozyten und intraparenchymatösen Gefäße. Semidünnschnitt, Färbung: Toluidinblau. Vergr.: 1:87,5

Diskussion

Die paarigen Thymusanlagen des Kaninchenembryo entstehen ventrolateral an der 3. Schlundtasche (Gilmour 1937, Norris 1938, Weller 1942, Weakley et al. 1964, Hoshino et al. 1969), wachsen im Laufe ihrer Entwicklung ventrokaudal und vereinigen sich schließlich vor dem Aortenbogen (Hartmann 1915, Weller 1942, Weakley et al. 1964, Patten 1968). In der Nähe von Urdarm und Thymusanlage liegen die jugulären Lymphsäcke (Patten 1968). Die ersten Epithelproliferationen konnte ich am Tag 10 + 12 p. c. identifizieren; dies bestätigt Ergebnisse von Minot und Taylor (1905). Zu diesem Zeitpunkt ist das Gewebe noch relativ undifferenziert. Die Luminalseite weist Zytopodien auf; ihre Oberfläche ist mit einer Glykokalix überzogen. Zum Mesenchym hin grenzt sich das Thymusgewebe mit einer Basalmembran ab, die ab Tag 10 + 12 p. c. einen einheitlichen Charakter aufweist. Intrazytoplasmatisch konnten in der Hauptsache rauhes endoplasmatisches Retikulum, das erweitert wirkte, Mitochondrien sowie freie Ribosomen, meist in Polyribosomenform, beobachtet werden. Golgi-Apparat sowie Mikrofilamente waren spärlich, wenn überhaupt vorhanden.

Zwölf Stunden später, am Tag 11 p. c., ist das Zytoplasma schon differenzierter. Golgi-Apparat sowie Mikrofilamente sind gut ausgebildet. Im Vergleich mit anderen Geweben gleicher Gestationstage, z.B. der Lunge (Herbst et al. 1977a, Herbst et al. 1977b) fällt auf, daß das Thymusepithelgewebe in seiner Ultrastruktur auffallend differenzierter erscheint. Diese Tatsache kann unter dem Aspekt der wichtigen, wenn nicht gar dominanten Stellung des Thymus beim Aufbau des diffizilen und komplizierten immunologischen Systems gesehen werden. Nicht nur durch Thymektomien (Good et al. 1962, Levey et al. 1963, Auerbach 1964, Archer et al. 1964, Azar et al. 1964, Law et al. 1964, Osoba und Miller 1964, Hess 1968, Kalpaktsoglou et al. 1969, Stutman et al. 1970, Papiernik et al. 1975) sondern auch durch Thymuszerstörung mit Hilfe von ionisierenden Strahlen (Downey 1948, Arakawa et al. 1963, Klug 1965, Blackburn und Miller 1967b) konnten bei verschiedenen Tierarten eindrucksvolle Fehlverhalten des immunologischen Systems nachgewiesen werden.

Am 15. Gestationstag kommt es zur ersten Lappen- und Septenbildung. Der Mechanismus zum Aufbau dieser Oberflächenstruktur wurde in neueren Arbeiten nicht beschrieben. Ein einziger Hinweis darauf war bei Hartmann (1915) zu finden, die dieses Wachstum als einen Epithelvorschub nach einer die Oberfläche des Organs tangential treffenden Richtung, also als ein Einrollphänomen erklärte.

In der Unterscheidung und Aufteilung von nichtlymphozytären Zellen im Thymusgewebe gibt es in der Literatur diverse Klassifizierungen. Tanaka (1962) untersuchte erwachsene Mäuse und unterschied Retikulumzellen, die sowohl in Cortex als auch Medulla vorkommen und phagozytierende Eigenschaften besitzen, und Epithelzellen, die nur in der Medulla vorkommen und Desmosomen und Tonofibrillen aufweisen. Hoshino (1963) fand im Cortex des Thymus der erwachsenen Maus Retikuloepithelial – und Retikulomesenchymalzellen, in der

Medulla Retiluloepithelial- und hypertrophische Zellen. Clark (1963), Lundin und Schelin (1965) sowie Carr (1970) beschrieben bei der erwachsenen Ratte Retikulomesenchymal- und Retikuloepithelialzellen im Thymus. Erstere hatten makrophage Eigenschaften und wiesen weder Desmosomen noch Tonofibrillen auf; letztere zeigten im Nukleus ein fein gestreutes Chromatin, im Zytoplasma Tonofilamente und Desmosomen. Izard (1966) fand im Thymus des fetalen, neugeborenen und erwachsenen Meerschweinchens zwei Zellarten: Retikuloepithelialzellen in Cortex und Medulla und retikuläre Phagozyten, wobei er nicht entscheiden konnte, ob letztere epithelialen oder mesenchymalen Ursprungs sind. Ito und Hoshino (1966) untersuchten beim erwachsenen Goldhamster Retikuloepithelialzellen in der Medulla und unterschieden zwei Typen. Der erste Typ war insgesamt elektronendichter, wies zytoplasmatische Fortsätze auf und bildete ein Retikulum innerhalb des medullären Bereiches. Der zweite Typ war größer, heller in seiner Elektronendichte und wies eine Fülle von vesikulären Strukturen auf. Van Haelst (1967) unterschied im gesamten Thymus der erwachsenen Ratte zwei Zellarten: den retikuloepithelialen Typ, der hauptsächlich im Cortex vorkam, mit runden, klaren Strukturen, die z.T. mit dichtem und/oder mambranartigem Material gefüllt sind; und den medullären Typ mit mehr polygonaler Form, einer Fülle von Vesikeln und Golgi-Komplexen und einer Anhäufung von Vakuolen, die in ihrem Innern Mikrovilli aufweisen. Chan und Sainte-Marie (1968) fanden im Thymus der erwachsenen Ratte einerseits Retikulumzellen, die im Cortex unregelmäßig und locker auftraten, während sie in der Medulla dicht beisammen lagen; anderseits beschrieben sie „subcapsular cells" und unterteilten sie in „low subcapsular cells", die Fibrolasten ähnelten, und „high subcapsular cells", die wiederum den Retukilumzellen ähnelten. Mandel (1968) untersuchte die Medulla des Thymus im fetalen und neugeborenen Meerschweinchen und unterschied „squamous cells", die die Hassall'schen Körperchen bilden, „villous cells", die in der unmittelbaren Umgebung der Hassall'schen Körperchen liegen, und „cystic cells" mit intrazytoplasmatischen, zystischen Gebilden. 1970 beschrieb er außerdem kortikale Epithelzellen. Lentz (1971) unterschied Retikuloepithelialzellen in Cortex und Medulla, mit spärlichem Gehalt an zytoplasmatischen Strukturen, von Retikuloepithelialzellen, die vor allem in der Medulla vorkamen, mit reichlicherem Gehalt an Zellorganellen. Chapman und Allen (1917) unterteilten das Thymusgewebe beim fetalen sowie neugeborenen Affen in vier Zellarten: Retikuloepithelialzellen, medulläre Epithelialzellen, „elongated epithelial cells" und Hassall'sche Körperchen. Rappay et al. (1971) beschrieben im Rattenthymus innerhalb der Perinatalperiode hypertrophierte Retikulumzellen und „slender"-Retikulumzellen Kaiserling et al. (1974) fanden lediglich „interdigitating reticulum cells" im kindlichen Thymus und wiesen dabei auf die Ähnlichkeit mit Zellarten in Milz und Lymphknoten hin. Fries (1976) konnte bei der Untersuchung von Milz und Lymphknoten diese Zellarten dokumentieren. Schließlich haben Groscurth und Kistler (1975) bei embryonalen „nude"-Mäusen zwei Zellarten im Thymusgewebe unterschieden: Typ-I-Zellen (polygonale Retikulumzellen), mit fein ver-

teiltem Chromatin und mäßig elektronendichtem Zytoplasma, und Typ-II-Zellen mit deutlich gröberem Chromatingerüst und dichterem Zytoplasma.

Innerhalb des von mir betrachteten Zeitraums konnte beim Kaninchenembryo bzw. -feten lediglich eine einheitlich aussehende Zellart von Retikuloepithelialzellen identifiziert werden. Bei der Fülle der verschiedenartigen Beschreibungen und Unterteilungen nichtlymphozytärer Zellen im Thymus stimmen vom morphologischen Aspekt her die in dieser Untersuchung erhobenen Befunde am ehesten mit denen von Lundin und Schelin (1965) sowie Groscurth und Kistler (1975) überein. Makrophage Eigenschaften, die Lundin und Schelin (1965) lediglich den Retikulomesenchymalzellen zuschreiben, konnten in der vorliegenden Untersuchung auch bei Retikuloepithelialzellen gefunden werden. Die von Groscurth und Kistler (1975) als Typ-I-Zellen bezeichneten Zellen gleichen morphologisch den in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Retikuolepithelialzellen, deren Zellverband Desmosomen und Zonulae occludentes (Tamaoki und Esaki 1974) aufweist.

Sugimoto et al. (1977b) fanden im Zytoplasma von Retikuloepithelialzellen Strukturen, die sie als „multivesikular bodies", electron-lucent vacuoles", „electron-dense bodies" und „inclusion vacuoles" bezeichneten. Isler (1976) beschrieb intrazytoplasmatische Körperchen, die den „electron-dense bodies" von Sugimoto et al. (1977b) ähneln. Pfoch (1971) sowie Blackburn und Miller (1968) fanden ebenfalls Vakuolen, die starke Ähnlichkeit mit den eben genannten „inclusion vacuoles" besitzen. Blackburn und Miller (1968) meinen jedoch, daß sie durch Pinozytose in die Zellen gelangt sind. Mandel (1968) fand außerdem elektronendichte Granula. Sugimoto et al. (1977b) stellen einen engen Zusammenhang zwischen den von ihnen beschriebenen Strukturen her: nach ihrer Ansicht entsteht zuerst der „multivesikular body", der sich dann zum „electron-dense body" und weiter zur „inclusion vacuole" entwickelt. Die „elctron-lucent vacuole" stellt einen spezifischen, aus proteolytischen Enzymen zusammengesetzten Aktivator dar, der seinen Einfluß auf die Weiterentwicklung vom „electron-dense body" zur „inclusion vacuole" ausübt. Die „inclusion vacuole" wiederum beinhaltet nach ihrer Meinung einen humoralen Thymusfaktor, der die Formung T-antigentragender Lymphozyten (Sugimoto et al. 1977a) stimuliert. Mit diesem Faktor befassen sich auch Untersuchungen von Owen und Raff (1970). Arnesen (1958), Blackburn und Miller (1967a), Mandel (1968), Cordier (1974) sowie Tamaoki und Esaki (1974) beschrieben epitheliale Zysten mit mikrovillösen Randsäumen, die, nach ihren Vermutungen, die Immunokompetenz auf den Lymphozyt vermitteln. Sie konnten jedoch in der vorliegenden Arbeit bis zum 22. Gestationstag nicht gefunden werden.

Tanaka (1962), Hoshino (1963), Lundin und Schelin (1965), Clark (1963, 1966, 1968), Izard (1966), Ito und Hoshino (1966), Törö und Ohla (1966), Isler (1976) sowie Pfoch (1971) fanden innerhalb des Zytoplasmas von Retikuloepithelialzellen Vakuolen, die an den Rändern zur Innenseite zu mehr oder weniger dicht mit Mikrovilli besetzt sind. Clark (1963) wies mit Hilfe von radioak-

tiv markiertem Schwefel nach, daß diese Vakuolen ein schwefelhaltiges Mukopolysaccharid freisetzen und nahm an, daß es sich hierbei um einen „thymic lymphopoietic factor" handelt. Diese Vakuolenart konnte ich bis zum 22. Gestationstag ebenfalls nicht finden.

Die in dieser Untersuchung am Tag 12 p. c. erstmal beschriebenen Vesikularspeicher sowie die am 18. Gestationstag auftretenden Speichervakuolen haben große Ähnlichkeit mit Befunden von Sugimoto et al. (1977b). „Multivesicular bodies" sind in ihrer Struktur mit den Vesikularspeichern vom Typ I, „eletrondense bodies" mit Typ II identisch. Die Speichervakuolen haben große Ähnlichkeit mit den „inclusion vacuoles". Inwieweit die beschriebenen Strukturen Einfluß auf die Lymphozyten oder andere Zellarten ausüben, konnte nicht ermittelt werden.

Bereits Hartmann (1915) berichtete von intrazytoplasmatischen Einschlüssen im Thymusgewebe. Ito (1959) beschrieb große, kugelige, eosinophile, intrazytoplasmatisch liegende Gebilde und deutete sie als neutrale Mukopolysaccharide. Mit Hilfe der Elektronenmikroskopie konnten diese auffallenden Einschlüsse besser analysiert werden. Klug (1965), Lundin und Schelin (1965), van Haelst (1967), Blackburn und Miller (1968), Niedorf und Wolters (1974), Jones et al. (1975) sowie Levine et al. (1975) stellten fest, daß es sich hierbei um phagozytierte, degenerierte Lymphozyten handelt. Ihre strukturellen Befunde decken sich mit denen dieser Untersuchung. Die makrophage Eigenschaft der Retikuloepithelialzellen trat bereits ab Tag 12 p. c. in Erscheinung. Die größte Konzentration der phagozytierten, zellulären Einschlüsse pro Gesichtsfeld war am 13. und 14. Gestationstag zu finden. Danach nahm sie zwar beständig ab, einzelne Einschlüsse waren aber bis zum 22. Gestationstag zu finden. Da jedoch die ersten Lymphozyten am 17. Gestationstag auftraten, kann es sich bei dem phagozytierten Material nicht ausschließlich um degenerierte Lymphozyten handeln. Am 13. und 14. Tag p. c. bestand das Thymusgewebe lediglich aus einem Zellverband von Retikuloepithelialzellen. Einschlüsse innerhalb dieser Zeitperiode können demnach nur aus degenerierten und phagozytierten Retikuloepithelialzellen bestehen. Es liegt also eine Autophagozytose vor.

Bei der Untersuchung von Blutgefäßen innerhalb des Thymusparenchyms sind sehr unterschiedliche Befunde erhoben worden. Clark (1963) beschrieb im Thymus der erwachsenen Maus eine Basalmembran sowohl am Endothel als auch am Retikuloepithelialverband; zwischen beiden lag Bindegewebe. Ackermann und Knouff (1965) fanden beim Embryo des Hamsters die ersten Zeichen einer Vaskularisation des Thymus zwischen Tag 11 und 12 p. c. Die Gefäße drangen von außen her in das Gewebe ein, wobei etwas später auch Mesenchymzellen mit einwanderten und das Blutgefäß umgaben. Gaudecker und Hinrichsen (1965) wiesen im Thymus der erwachsenen Maus eine Basalmembran sowohl zum Endothel als auch zu den Epithelialzellen nach. Kameya und Watanabe (1965) entdeckten im menschlichen Thymus zwischen Blutgefäß und Thymusparen-

chym nicht nur Perizyten sondern auch Fibroblasten und kollagene Fibrillen. Lundin und Schelin (1965) und van Haelst (1967) zeigten im Thymus der jungen Ratte ebenfalls zwei Basalmembranen; zwischen beiden lagen Perizyten und kollagene Fibrillen. Sanel (1967) legte das erste Auftreten von Blutgefäßen beim Embryo der Maus auf den Tag 15 p. c. fest, in deren Umgebung er lediglich Perizyten aufzeigte. Sie wurden von Chapman und Allen erstmals am Tag 75 p. c. beschrieben. Hwang et al. (1974) wiesen eine Fusion der Basalmembranen von Endothel- und Epithelialzellen im Cortex des Thymus bei jungen Ratten nach. In der Medulla hingegen lagen wenige Fibroblasten um die Blutgefäße.

Am Tag 18 p. c. konnte ich beim Kaninchenfeten erstmals Kapillaren im Thymusparenchym beobachten. Das Kapillarendothel hatte eine Basalmembran ausgebildet. Diese endotheliale Basalmembran lag unmittelbar dem Plasmalemm der Thymuszellen an. Mesenchymanteile — wie kollagene Fibrillen oder Fibroblastenausläufer — traten nicht auf. Dieser Befund änderte sich nicht bis zum Tag 22 p. c.

Ultrastrukturelle Untersuchungen von Lymphozyten im Thymus gaben Aufschluß über deren zytoplasmatischen Aufbau (Bernhard und Granboulan 1959, Tomatis und Wang 1965, Hoshino et al. 1969, Lentz 1971, Bessis 1973, Hwang et al. 1974, Weissmann et al. 1975). Ihr Ursprung war lange Zeit umstritten. Tanaka (1957), Ball und Auerbach (1960), Auerbach (1961), Ackermann und Knouff (1965) Gaudecker und Hinrichsen (1965) sowie Sanel (1967) waren der Ansicht, daß die „Thymozyten" direkt aus dem epithelialen Zellbestand des Thymus hervorgehen. (Hartmann (1915), Murray (1947), Downey (1948) Clark (1963), Murray et al. (1965) sowie Abe et al. (1973) vertraten die Ansicht, daß die Lymphozyten aus dem Knochenmark oder der Milz stammen und von außen in den Thymus einwandern. Hinrichsen (1965), Köbberling (1965), Gaudecker (1966), Colley et al. (1970) sowie Papiernik (1976) befaßten sich mit der Reifung und Zellwanderung der Lymphozyten im Thymus. Le Bouteiller et al. (1976) zeigten morphologische Unterschiede zwischen T- und B-Lymphozyten. T-Lymphozyten wiesen eine runde, gleichmäßige Gestalt, einen relativ glatten Randsaum, einen exzentrischen, elektronendichten Nukleus sowie ein spärliches Zytoplasma, das arm an Zellorganellen ist, auf; B-Lymphozyten hingegen zeichneten sich durch eine unregelmäßige Gestalt, Zytopodien, einen mehr zentrisch gelegenen Nukleus mit zahlreichen Einbuchtungen und ein weniger elektronendichtes Zytoplasma mit einer Vielzahl von Zellorganellen aus. Formen des Zusammenhangs der Lymphozyten aus Thymus und Bursa Fabricii beschrieben Bellamy et al. (1977).

In den letzten Jahren hat sich die Anschauung durchgesetzt, daß die im Thymus liegenden Lymphozyten von außen in das Gewebe eingewandert sind. So konnten Hwang et al. (1974) die Einwanderung von B- und Auswanderung von T-Lymphozyten nachweisen. In der vorliegenden Untersuchung konnte bis Tag 22 p. c. keine Transformation von Thymusepithelzellen zu Lymphozyten

gefunden werden. Die morphologische Struktur der Lymphozyten weist bis zum 22. Gestationstag keine Veränderungen auf und ist mit den Befunden der T-Lymphozyten bei Le Bouteiller et al. (1976) identisch.

Schrifttum

Abe, K., K. Sasaki and T. Ito: Comparative ultrastructure and cytometric analysis of small lymphocytes in haemopoietic organs of neonatal mice. J. Anat. **115** (1973) 393—406.

Ackermann, G. A., and R. A. Knouff: The epithelial origin of lymphocytes in the thymus of the embryonic hamster. Anat. Rec. **152** (1965) 35—54.

Arakawa, K., Y. Watanabe and N. Tamaoki: Morphological study of lymphoid tissue (III). Electron microscopic observations on cortex of the rat thymus. J. Electron Microsc. **12** (1963) 115.

Archer, O. K., D. E. R. Sutherland and R. A. Good: The developmental biology of lymphoid tissue in the rabbit. Consideration of the role of thymus and appendix. Lab. Invest. **13** (1964) 259—271.

Arnesen, K:. The secretory apparatus in the thymus of mice. Acta Pathol. Microbiol. Scand. **43** (1958) 339—349.

Auerbach, R.: Experimental analysis of the origin of cell types in the development of the mouse thymus. Dev. Biol. **3** (1961) 336—354.

Auerbach, R.: On the function of the embryonic thymus. In: The Thymus. Eds.: V. Defendi and D. Metcalf. Philadelphia: The Wistar Institute Press 1964, 1—7.

Azar, H. A., J. Williams and K. Takatsuki: Development of plasma cells and immunoglobulins in neonatally thymectomized rats. In: The Thymus. Eds.: V. Defendi and D. Metcalf. Philadelphia: The Wistar Institute Press 1964, 75—87.

Ball, W. D., and R. Auerbach: *In vitro* formation of lymphocytes from embryonic thymus. Exp. Cell. Res. **20** (1960) 245—247.

Bellamy, D., S. M. Hinsull and K. Mohammed: Interdependence of lymphocyte populations of the thymus and bursa of Fabricius in birds: a possible new thropic endocrine system. J. Endocrinol. **73** (1977) 18P—19P.

Bernhard, W., and N. Granboulan: Ultrastructure of immunologically competent cells. In: Cellular Aspects of Immunity. Eds.: G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor. Boston: Little Brown Company 1959, 92—121.

Bessis, M.: Living blood cells and their ultrastructure. Berlin/Heidelberg/New York: Springer-Verlag 1973.

Blackburn, W. R., and J. F. A. P. Miller: Electron microscopic studies of thymus grafts regeneration and rejection. I. Syngeneic grafts. Lab. Invest. **16** (1967a) 66—83.

Blackburn, W. R. and J. F. A. P. Miller: Electron microscopic studies of thymus graft regeneration and rejection. II. Syngeneic-irradiated grafts. Lab. Invest. **16** (1967b) 833—846.

Blackburn, W. R., and J. F. A. P. Miller: Electron mikroscopic studies of thymus graft regeneration and rejection. III. Allogenic grafts. Lab. Invest. **18** (1968) 771—781.

Le Bouteiller, P., R. G. Kinsky, N. Vujanović, H. T. Duc and G. A. Voisin: Morphological differences between thymus- and bone-marrow-derived lymphocytes. II. An electron microscopic and experimental study in unstimulated mice. Differentiation **6** (1976) 125—141.

Carr, I.: The fine structure of the mammalian lymphoreticular system. Intern. Rev. Cytol. **27** (1970) 283—348.

Chan, C., and G. Sainte-Marie: Distribution and morphology of the subcapsular and reticular cells of the ten-week-old rat thymus. J. Anat. **102** (1968) 477—491.

Chapman, W. L., and J. R. Allen: The fine structure of the thymus of the fetal and neonatal monkey (*Macaca mulatta*). Z. Zellforsch. **114** (1971) 220—233.

Clark, S. L.: The thymus in mice of strain 129/J, studied with the electron microscope. Amer. J. Anat. **112** (1963) 1—33.

Clark, S. L.: Cytological evidences of secretion in the thymus. In: The Thymus: Experimental and Clinical Studies. Eds.: G. E. W. Wolstenholme and R. Porter. London: J. & A. Churchill, Ltd. 1966, 3—38.

Clark, S. L.: Incorporation of sulphate by the mouse thymus: its relation to secretion by medullary epithelial cells and to thymic lymphopoiesis. J. Exp. Med. **128** (1968) 927—949.

Colley, D. G., A. Y. Shih Wu and B. H. Waksman: Cellular differentiation in the thymus. III. Surface properties of rat thymus and lymph node cells separated on density gradients. J. Exp. Med. **132** (1970) 1107—1121.

Cordier, A. C.: Ultrastructure of the thymus in "nude" mice. J. Ultrastruct. Res. **47** (1974) 26—40.

Downey, H.: Cytology of rabbit thymus and regeneration of its thymocytes after irradiation; with some notes on the human thymus. Blood **3** (1948) 1315—1341.

Friess, A.: Interdigitating reticulum cells in the popliteal lymph node of the rat. An ultrastructural and cytochemical study. Cell Tissue. Res. **170** (1976) 43—60.

Gaudecker, B. v.: Elektronenmikroskopische Autoradiographie mit H^3-Thymidin an der Thymusrinde der Maus. Z. Zellforsch. **72** (1966) 281—294.

Gaudecker, B. v., und K. Hinrichsen: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Cytologie von Thymusrinde und Keimzentrum. Z. Zellforsch. **65** (1965) 139—162.

Gilmour, J. R.: The embryology of the parathyroid glands, the thymus and certain associated rudiments. J. Pathol. Bacteriol. **45** (1937) 507—522.

Good, R. A., A. P. Dalmasso, C. Martinez, O. K. Archer, J. C. Pierce and B. W. Papermaster: The role of the thymus in development of immunologic capacity in rabbits and mice. J. Exp. Med. **116** (1962) 773—796.

Groscurth, P., und G. Kistler: Histogenese des Immunsystems der „nude" Maus. IV. Ultrastruktur der Thymusanlage 12- und 13tägiger Embryonen. Beitr. Pathol. **156** (1975) 359—375.

Haelst, U. v.: Light and electron microscopic study of the normal and pathological thymus of the rat. I. The normal thymus. Z. Zellforsch. **77** (1967) 534—553.

Hartmann, A.: Die Entwicklung der Thymus beim Kaninchen. Arch. Mikr. Anat. **86** (1915) 69—192.

Herbst, R., A.-M. Multier-Lajous und S. Blümcke: Ultrastrukturelle Untersuchungen zur Frühentwicklung der Kaninchenlunge. Beitr. elektronenmikr. Direktabb. Oberfl. **10** (1977a) 531—538.

Herbst, R., D. Hoder, A.-M. Multier-Lajous und S. Blümcke: Die Reifung der „Hellen Zellen" im Bronchusepithel. Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 61. Tagung. Hrsg.: G. Dhom. Stuttgart/New York: Gustav Fischer Verlag 1977, 127—131.

Hess, M. W.: Experimental thymectomy. Possibilities and limitations. Berlin/Heidelberg/New York: Springer-Verlag 1968.

Hinrichsen, K.: Zellteilungen und Zellwanderungen im Thymus der erwachsenen Maus. Z. Zellforsch. **68** (1965) 427—444.

Hoshino, T.: Electron microscopic studies of the epithelial reticular cells of the mouse thymus. Z. Zellforsch. **59** (1963) 513—529.

Hoshino, T., M. Takeda, K. Abe and T. Ito: Early development of thymic lymphocytes in mice, studied by light and electron microscopy. Anat. Rec. **164** (1969) 47—52.

Hwang, W. S., T. Y. Ho, S. C. Luk and G. T. Simon: Ultrastructure of the rat thymus. A transmission, scanning electron microscope, and morphometric study. Lab. Invest. **31** (1974) 473—487.

Isler, H.: Fine structure of chicken thymic epithelial vesicles. J. Cell. Sci. **20** (1976) 135—147.

Ito, T.: Über einschlußhaltige Zellen im Thymus des Goldhamsters. Z. Zellforsch. **49** (1959) 739—747.

Ito, T., and T. Hoshino: Fine structure of the epithelial reticular cells of the medulla of the thymus in the golden hamster. Z. Zellforsch. **69** (1966) 311—318.

Izard, J.: Ultrastructure of the thymic reticulum in guinea pig. Cytological aspects of the problem of the thymic secretion. Anat. Rec. **155** (1966) 117—132.

Jones, D. L., K. Thomas and W. J. Williams: A fine structure study of human thymus. Beitr. Pathol. **156** (1975) 387—400.

Kaiserling, E., H. Stein and H. Müller-Hermelink: Interdigitating reticulum cells in the human thymus. Cell Tissue. Res. **155** (1974) 47—55.

Kalpaktsoglou, P. K., E. J. Yunis and R. A. Good: The role of the thymus in development of lympho-hemopoietic tissues. The effect of thymectomy on development of blood cells, bone-marrow, spleen, and lymph nodes. Anat. Rec. **164** (1969) 267—282.

Kameya, T., and Y. Watanabe: Electron microscopic observations on human thymus and thymoma. Acta Pathol. Jpn. **15** (1965) 223—246.

Klug, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Phagozytose strahlengeschädigter Lymphozyten im Thymus von Ratten. Z. Zellforsch. **68** (1965) 43—56.

Köberling, G.: Autoradiographische Untersuchungen über Zellsprung und Zellwanderung in lymphatischen Organen fetaler und neugeborener Mäuse. Z. Zellforsch. **68** (1965) 631—659.

Law, L. W., T. B. Dunn, N. Trainin and R. H. Levey: Studies of thymic function. In: The Thymus. Eds.: V. Defendi and D. Metcalf. Philadelphia: The Wistar Institute Press. 1964, 105—120.

Lentz, T.: Cell fine structure. Philadelphia/London/Toronto: W. B. Saunders Company 1971.

Levey, R. H., N. Trainin and L. W. Law: Evidence for function of thymic tissue in diffusion chambers implanted in neonatally thymectomized mice. Preliminiary report. J. Natl. Cancer Inst. **31** (1963) 199—217.

Levine, G.D., J. Rosai, R. M. Bearman and A. Polliak: The fine structure of thymoma. With emphasis on its differential diagnosis. Amer. J. Pathol. **81** (1975) 49—65.

Lundin, P. M., and U. Schelin: Ultrastructure of the rat thymus. Acta Pathol. Microbiol. Scand. **65** (1965) 379—394.

Mandel, T.: Ultrastructure of epithelial cells in the medulla of the guinea-pig thymus. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. **46** (1968) 755—767.

Mandel, T.: Differentiation of epithelial cells in the mouse thymus. Z. Zellforsch. **106** (1970) 498—515.

Minot, C. S. and E. Taylor: Normal plates of the development of the rabbit (*Lepus cuniculus* L.). In: Normentafeln zur Entwicklungsgeschichte der Wirbelthiere 5. H. Hrsg.: F. Keibel. Jena: Gustav Fischer Verlag 1905.

Murray, R. G.: Pure cultures of rabbit thymus epithelium. Amer. J. Anat. **81** (1947) 369—411.

Murray, R. G., A. Murray and A. Pizzo: The fine structure of the thymocytes of young rats. Anat. Rec. **151** (1965) 17—40.

Niedorf, H. R. und B. Wolters: Feinstrukturelle Untersuchungen an den Makrophagen der Bursa Fabricii des Hühnchens. Beitr. Pathol. **151** (1974) 75—86.

Norris, E. H.: The morphogenesis and histogenesis of the thymus gland in man: in which the origin of the Hassall's corpuscles of the human thymus is discovered. Contrib. Embryol. Carneg. Inst. **27** (1938) 191—207.

Osoba, D., and J. F. A. P. Miller: The lymphoid tissues and immune responses of neonatally thymectomized mize bearing thymus tissue in millipore diffusion chambers. J. Exp. Med. **119** (1964) 177—193.

Owen, J. J. T. and M. C. Raff: Studies on the differentiation of the thymus-derived lymhocytes. J. Exp. Med. **132** (1970) 1216—1232.

Papiernik, M.: Study of thymic lymphocyte subpopulations in neonatal mice compared to adult mice. Ann. Immunol. **127 c** (1976) 957—962.

Papiernik, M., B. Nabarra and J.-F. Bach: In vitro culture of functional human thymic epithelium Clin. Exp. Immunol. **19** (1975) 281—287.

Patten, B. M.: Human Embryology. 3. ed. New York/Toronto/Sydney/London: McGraw-Hill Book Company 1968.

Pioch, M.: Vergleichende elektronenmikroskopische Untersuchung an entodermalen Thymus-Retikulumzellen neugeborener und alter Wistar-Ratten. Z. Zellforsch. **114** (1971) 271—280.

Rappay, G., B.Bukulya and E. Bácsy: Fine structure distribution and function of the rat thymic reticular cells in the perinatal life. Acta Biol. Acad. Sci. Hung. **22** (1971) 187—196.

Röpke, C., B. van Deurs and P. E. Hoyer: DNA-synthesizing cells in human fetal thymus. Cell Tissue. Res. **178** (1977) 333—339.

Sanel, F. T.: Ultrastructure of differentiating cells during thymus histogenesis. A light and electron microscopic study of epithelial and lymphoid cell differentiation during histogenesis in C57 black mice. Z. Zellforsch. **83** (1967) 8—29.

Stutmann, O., E. J. Yunis and R. A. Good: Studies on thymus function. I. Cooperative effect of thymic function and lymphohemopoietic cells in restoration of neonatally thymectomized mice. J. Exp. Med. **132** (1970) 583—600.

Sugimoto, M., T. Yasuda and Y. Egashira: Development of the embryonic chicken thymus. I. Charazteristic synchronous morphogenesis of lymphocytes acompanied by the appearance of an embryonic thymus-specific antigen. Dev. Biol. **56** (1977a) 281—292.

Sugimoto, M., T. Yasuda and Y. Egashira: Development of the embryonic chicken thymus. II. Differentiation of the epithelial cells studied by electron microscopy. Dev. Biol. **56** (1977b) 293—305.

Tamaoki, N. and K. Esaki: Electronic microscopic observation of the thymus and lymph nodes of the nude mouse. In: Proc. 1. Intern. Workshop on Nude Mice. Eds: J. Rygaard and C. O. Pousen. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag 1974, 43—50.

Tanaka, H.: Electron microscopic studies on the lymphatic cells in the lymph node and thymus, with special reference to lymphogonia. Acta Haematol. Jpn. **20** (1957) 237—254.

Tanaka, H.: Mesenchymal and epithelial reticulum in lymph nodes and thymus of mice as revealed in the electron microscopy. A. R. Inst. Virus Res. **5** (1962) 146—169.

Tomatis, L. and L. Wang: The presence of lymphocytes in long term cultures of newborn mouse thymic epithelium. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **120** (1965) 472—480.

Töro, I. and I. Oláh: Electron microscopic study of guines-pig thymus. Acta. Morphol. Acad. Sci. Hung. **4** (1966) 275—297.

Weakley, B. S., D. I. Patt and D. Shepro: Ultrastructure of the fetal thymus in the golden hamster. J. Morphol. **115** (1964) 319—354.

Weissmann, I. L., T. Masuda, C. Olive and S. H. Friedberg: Differentiation and migration of T-lymphocytes. Isr. J. Med. Sci. **11** (1975) 1267—1277.

Weller, G. L.: Development of the thyroid, parathyroid and thymus glands in man. Contrib. Embryol. Carneg. Inst. **24** (1942) 93—138.

Anschrift des Verfassers:
Ingo Fischer
Labor für Elektronenstrahl- und Ultrastrukturforschung
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
Spandauer Damm 130
D-1000 Berlin 19 (Westberlin)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. R. Herbst für die Überlassung des Themas sowie für die hilfreiche und freundliche wissenschaftliche Beratung danken.

L E B E N S L A U F

Am 4. März 1952 wurde ich in Berlin-Wedding geboren und besuchte dort die Erste Grundschule sowie anschließend das Lessing-Gymnasium, wo ich 1971 mein Abitur ablegte.
Nach zwischenzeitlicher Krankenhaustätigkeit begann ich im Oktober 1973 das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin.
Im August 1976 legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab, im August 1976 den ersten sowie im August 1978 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.
Anschließend wechselte ich zur Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn über, wo ich im August 1979 den dritten Abschnitt ablegte.
Mit Erlangung der Aprobation arbeite ich seither auf der chirurgischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Bad Godesberg unter Professor Dr. Ott.